UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 66

PÉNICILLINE ET PHLÉBITE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 mars 1946

PAR

François-Charles SICRE

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine.

Né à CASTELNAU-MAGNOAC (Hautes-Pyrénées), le 30 juin 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
RIVIÈRE, professeur .....
PIÉCHAUD, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

SICRE (François-Charles)

Pénicilline et phlébite. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 41 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 66.)

SICRE (François-Charles)

Pénicilline et phlébite. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 41 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 66.)

SICRE (François-Charles)

Pénicilline et phlébite. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 41 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 66.)

SICRE (François-Charles)

Pénicilline et phlébite. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 41 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 66.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 66

PÉNICILLINE ET PHLÉBITE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 mars 1946

PAR

François-Charles SICRE

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine.

Né à CASTELNAU-MAGNOAC (Hautes-Pyrénées), le 30 juin 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
RIVIÈRE, professeur .....
PIÉCHAUD, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
id.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	N...
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
Médecine expérimentale	N.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.
id.	N.
id.	N.
id.	BROUSTET.
id.	N.
id	SARIC.
id.	DUBARRY.
Chirurgie générale	N.
id.	MASSÉ.
id.	N.
id.	MAGENDIE.

R. UNIV. BIBLIOTHÈQUE LEIDEN

	MM.
Chirurgie générale	POUYANNE.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	N.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	FAUGÈRE.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.

	MM.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MON FRERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A LA MEMOIRE DE MON CAMARADE DE PROMOTION

EMILE PARDÉ

MORT POUR LA FRANCE

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE ET DES COLONIES

AU DOCTEUR RUMEAU

Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Que nous ne saurions trop remercier de son aimable accueil et des nombreux conseils qu'il nous a donnés.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe BOURRET

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan-Iftikhar,
Officier du Ouissan-Allaouit.

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE DE LA MARINE ET DES COLONIES

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE DE TOULOUSE, MONTPELLIER ET BORDEAUX

A NOTRE JURY DE THESE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

PÉNICILLINE ET PHLÉBITE

INTRODUCTION

Si certaines périodes de l'histoire semblent privilégiées par la fréquence et la grandeur de leurs modifications sociales, peu, comme celle du début de ce siècle, pourront s'enorgueillir d'avoir vu, en si peu de temps, dans le domaine médical, deux si importantes découvertes : d'une part les sulfamides; d'autre part la pénicilline.

Toutes deux sont venues apporter à la médecine un secours précieux, puisque, par elles, dans les années écoulées entre les deux dernières guerres, certaines affections jusque-là incurables ont eu, subitement, une évolution heureuse. La lutte microbienne, après l'ère pasteurienne, faisait ainsi, grâce surtout, cette fois, aux auteurs allemands pour les sulfamides, américains pour la pénicilline, un progrès considérable.

Actuellement, cependant, nous voyons les sulfamides un peu délaissées, toute la faveur allant au nouveau produit qui, dès son apparition, eut tôt fait de conquérir le thérapeute enthousiaste. Toutefois, les microbes ne sont pas également sensibles à la pénicilline. Toutes les maladies ne peuvent être guéries par elle. Notre expérience, et surtout celle, plus complète, des auteurs étrangers, nous ont permis de délimiter le champ d'action du « Penicillium notatum », isolé par Flemming en 1929. Depuis les premiers essais cliniques effectués

à Oxford en 1941, on est parvenu, d'une manière précise, à établir expérimentalement la liste des germes sensibles et insensibles. C'est ainsi que, par exemple, le gonocoque, le méningocoque, le pneumocoque, sont promptement détruits, contrairement aux bacilles d'Eberth, de Yersin, de Koch ou de Ducrey.

Ces recherches, effectuées aux Etats-Unis sur une grande échelle, *in vitro*, ont pu être faites également *in vivo* très facilement. En effet, la pénicilline est sans action néfaste pour l'organisme sain, qui, bien que recevant de très fortes doses, n'en est nullement incommodé. C'est là un avantage considérable sur les sulfamides. Plus de complications graves à redouter, complications digestives, nerveuses, rénales ou cutanées, si fréquentes lorsque la quantité de thiazomide ou de Dagénan, par exemple, se heurte à une susceptibilité trop grande et imprévisible du sujet.

Donc, à part quelques petits incidents signalés : fièvre, urticaire, céphalée, crampe musculaire, goût désagréable dans la bouche, la pénicilline n'est pas nocive. Doit-on, cependant, lui accorder une confiance absolue, et partager la foi aveugle du thérapeute ? Sans parler des cas où des négligences techniques, une imparfaite stérilisation par exemple, ont été la source de complications, ne doit-on pas faire quelques restrictions sur l'emploi de ce produit nouveau ?

Nous avons remarqué, dans le service de notre Maître, M. le Professeur Dupérié, directeur du Centre régional de pénicillothérapie, une augmentation du nombre des phlébites chez des malades atteints d'infections diverses, surtout d'ordre médical, suppurations pulmonaires, ou d'ordre obstétrical, septicémies *post partum* ou *post abortum* par exemple.

Nous n'envisageons pas les cas de phlébites survenant après des interventions chirurgicales sur le petit bassin, ou celles apparues chez les jeunes accouchées, sans autres signes d'infection, complications classiques et fréquentes, même avant tout traitement pénicillé.

Le fait qui semble donc devoir retenir notre attention est

le suivant : y a-t-il une relation entre la pénicillothérapie et la formation des phlébites?

Les cas signalés sont-ils le fait d'un hasard, une « série heureuse » ou bien le médicament provoque-t-il vraiment la complication veineuse, jouant un rôle particulier dans la pathogénie de cette atteinte vasculaire ?

Pouvons-nous, par la clinique et le laboratoire, préciser cette action et prévoir l'apparition de la phlébite ?

Enfin, la phlébite constituée, la pénicilline a-t-elle une action sur son évolution ? parvient-elle à aseptiser le thrombus ?

Ce sont ces divers problèmes que nous nous proposons d'envisager dans ces quelques pages, sans toutefois avoir l'ambition de pouvoir les résoudre entièrement.

OBSERVATIONS

Les diverses observations que nous allons présenter ont été recueillies dans le service de M. le Professeur Dupérié, où de nombreux cas d'infection, justiciables d'un traitement pénicillé, ont été envoyés depuis le mois de février 1945, le premier malade soigné étant entré salle 16, le 7 février.

Cette période est encore trop courte, le médicament trop rare, réservé aux affections graves, le sujet que nous nous sommes proposé d'étudier trop limité à des cas spéciaux, pour pouvoir apporter à nos hypothèses une vérification suffisante, basée sur une statistique importante. Certes, nous avons pu ajouter les observations complaisamment mises à notre disposition par les chefs de service de deux maternités différentes : par M. le Professeur Rivière, de l'Hôpital Boursier de Bordeaux, d'une part; par M. le Professeur Garipuy, directeur de la Clinique d'accouchement de La Grave, à Toulouse, d'autre part. Nous n'avons retenu pour notre étude que les cas d'infection puerpérale, c'est-à-dire ceux des femmes nouvellement accouchées qui, en dehors d'infection caractérisée — affections mammaires aiguës, fièvres éruptives, pyélonéphrose — ont présenté une poussée thermique, soit en une fois, au-delà de 38°5, soit plusieurs fois, au-delà de 38°, et ceci sans tenir compte de la température des premières vingt-quatre heures après l'accouchement.

En dehors de ces cas, nous aurions eu besoin de recueillir les constatations faites à l'étranger, où le traitement par la pénicilline est en honneur depuis 1940. Nos conclusions ne pourront avoir que la fragilité d'une expérience restreinte, puisque, ne pouvant consulter directement la littérature étrangère, nous avons dû nous contenter de quelques rapports traduits, et par suite interprétés.

Nous examinerons successivement :

1° Les thrombo-phlébites du sinus latéral;
2° Les phlébites pelviennes;
3° Les phlébites des membres inférieurs.

Dans ces divers cas, le traitement pénicillé avait été conduit à peu près identiquement : doses massives par voies intraveineuse et intramusculaire.

Les observations I, II et III ont été prises dans le service de M. le Professeur Dupérié et ont été déjà signalées dans la thèse du Docteur Vincendeau : *Thérapeutique par la pénicilline*, Bordeaux, juillet 1945.

Observation I.

Mme D... (Lucienne), 46 ans.

Entrée le 2 juillet 1945, salle 7.

Le 12 juin, la malade présente une otite aiguë gauche avec réaction mastoïdienne. La paracentèse libère un écoulement séreux de mauvais aspect.

Cinq ou six jours après, l'écoulement devient purulent. Les phénomènes locaux s'amendent et la guérison semble s'annoncer, lorsque la douleur mastoïdienne et les céphalées deviennent très intenses.

Le 17 juin, mastoïdectomie gauche.

Le sinus latéral, au contact des lésions osseuses, est découvert. La paroi est d'apparence saine.

Les suites opératoires sont bonnes.

Le 22 juin, apparition de frissons et accélération du pouls avec élévation de la température. L'explication de ces modifications est gênée par la présence d'un abcès à la fesse, dû à une injection de soludagénan.

L'incision de l'abcès, le 28 juin, n'apporte pas l'amélioration attendue.

Le 1er juillet, petits frissons pendant une heure et récidive dans la soirée.

Température axillaire à 40°2.

Le 2 juillet, à 22 heures, la malade est prise d'un violent frisson. Température à 41°.

Sur les conseils du Docteur Darmaillacq, on instaure, sans attendre, un traitement pénicillé : 15.000 unités toutes les trois heures.

Le 3 juillet, l'hémoculture donne un résultat négatif.

Le 4 juillet, la température baisse. L'état général s'améliore. On diminue la dose de pénicilline (10.000 unités toutes les trois heures).

La guérison est obtenue après l'administration de 500.000 unités.

Conclusion. — Après la mastoïdectomie, la malade a très probablement fait une phlébite du sinus latéral. Nous ne pouvons parler de septicémie, puisque la vérification par l'hémoculture a donné un résultat négatif.

La guérison de la thrombo-phlébite est survenue sans qu'il y ait eu besoin de ligaturer la jugulaire interne.

Les mêmes remarques seront faites au sujet des deux observations suivantes.

Observation II.

P... (Eric), 13 mois.

Otite double. Double paracentèse le 20 janvier 1945. On retire du pus à pneumocoques.

Malgré l'intervention et le traitement sulfamidé, la température demeure élevée, irrégulière, oscillant entre 37°8 et 39°5. L'état général est mauvais.

On pense à une endo- ou périphlébite du sinus latéral. Comme le foyer est double, on ne sait où intervenir chirurgicalement. On fait entrer le malade salle 7, où le traitement pénicillé est instauré le 17 février 1945 : 5.000 unités toutes les trois heures par voie intramusculaire.

L'état général s'améliore.

Le traitement est interrompu le 20, après injection totale de 120.000 unités.

Le jeune malade sort de l'hôpital en excellent état.

Observation III.

B... (Pierre), 6 ans.

Hospitalisé pour séquelles fébriles de mastoïdite.

Mastoïdite soignée d'urgence le 18 juin.

Localement, la plaie opératoire est en bon état, puis apparaissent de la température, des frissons et de la céphalée.

Le liquide de ponction lombaire est normal.

Le 4 juillet 1945, température à 40°. On instaure un traitement pénicillé à raison de 10.000 unités intramusculaires toutes les trois heures.

Brusque disparition des signes infectieux rapportés à une thrombo-phlébite du sinus latéral.

La guérison est obtenue après injection de 420.000 unités.

Observation IV.

L... (Marie), 58 ans.

La malade est hospitalisée le 15 juillet, salle 7.

Le 28 juin : Opérée de mastoïdectomie, côté gauche.

La malade absorbe en outre, par jour, 8 comprimés de sulfamides.

Les états général et local sont bons jusqu'au 8 juillet, date à laquelle surviennent quelques frissons et une température à 40°.

Le 13 juillet, on décide la ligature de la jugulaire interne gauche. Cette intervention n'amène qu'une légère amélioration de la malade. Devant cet état grave, on décide l'instauration d'un traitement pénicillé dans le service du Professeur Dupérié à partir du 15 juillet.

La malade reçoit 100.000 unités par jour.

En quarante-huit heures, la température baisse à 37°.

Ainsi, l'intervention chirurgicale, dans ce cas, a été insuffisante. L'association du traitement médical anti-infectieux semble avoir été à la source de la guérison de la malade.

Observation V.

L... (Josette), 35 ans.

La malade fait une fausse couche le 20 mai, après injection d'eau savonneuse. Elle était enceinte de 2 mois 1/2. La température étant à 39°, un curetage est fait le 22. L'état s'améliore pour s'aggraver quatre jours après.

La température élevée, à 40°, est oscillante.

Tous les jours, la malade présente trois grands frissons d'une durée de trois quarts d'heure à une heure, avec claquement de dents et tremblement généralisé. A ceci succède une phase de sudation importante et une chute de la température.

La malade est alors hospitalisée (elle a absorbé déjà une quantité importante de sulfamides : 35 grammes environ).

A son entrée, la malade est abattue, sa température est à 40; son pouls, bien frappé, à 120; les conjonctives sont décolorées.

L'examen somatique reste négatif.

On administre la pénicilline par voie intramusculaire aux doses de 20.000 unités toutes les trois heures.

Le 9 juin, chute de la température.

Dans la soirée, remontée brusque de la fièvre (40°), qui demeure jusqu'au 16 sans qu'il y ait de frissons. Ceux-ci ne réapparaissent que le 18. L'abdomen demeure souple, un simple point douloureux semblant exister au niveau des culs-de-sac.

On décide d'intervenir, soupçonnant l'existence d'un foyer de suppuration non atteint par la pénicilline.

Intervention le 18 *juin* par le Docteur Darmaillacq. Laparotomie médiane. Utérus gros, mou. On décide une hystérectomie totale. La section du pédicule ovarien droit montre des veines thrombosées, ce qui oblige à les lier plus haut. Il s'agit de caillots récents non organisés, sans foyer inflammatoire ni suppuratif.

Le traitement par la pénicilline est poursuivi. Chaque jour, on fait : 80.000 unités intramusculaire; 30.000 unités par voie intraveineuse, en goutte à goutte.

L'état s'améliore. On arrête le traitement le 29 juin. Un mois après, la malade est cliniquement guérie.

De cette observation, nous pouvons en tirer les remarques suivantes :

La malade, à son entrée, est dans un état septicémique — ou plus exactement, puisque la vérification par l'hémoculture n'a pas été faite, dans un état toxi-infectieux grave.

Les sulfamides sont sans action. La pénicilline améliore la malade, mais ne la guérit pas. L'infection demeure. Est-elle localisée ou peut-on encore parler de septicémie ? L'existence d'un foyer qui suppure satisfait davantage le clinicien. Les frissons, ces clochers thermiques, expliquent volontiers des décharges microbiennes, qui, au moment même où elles se produisent, pourraient donner une hémoculture positive, sans qu'on puisse parler à véritablement parler d'état septicémique.

Pour supprimer cette infection persistante, on fait subir à la malade une intervention chirurgicale. Ne pourrait-il, en effet, s'agir d'une phlébite d'une veine péri-utérine ? Cette présomption est confirmée. Le chirurgien en possède la preuve : le thrombus obstruant la lumière veineuse.

La pénicilline était incapable d'enrayer le processus infectieux. L'opération était nécessaire, puisque, malgré le médicament anti-infectieux on n'a pu stériliser le caillot : la culture de celui-ci a révélé l'existence de streptocoques.

Observation VI.

S... (Marie).

Il s'agit d'une femme de 36 ans, soignée dans le service du Professeur Damade, à qui l'on a fait un curage après un avortement.

Une température élevée (41°) et oscillante dénote un état infectieux grave.

On pose le diagnostic de phlébite pelvienne.

On instaure un traitement pénicillé.

Après une dose de 160.000 unités, devant la persistance de la gravité de l'état général, on décide de faire une résection d'une partie de la veine cave.

On continue à injecter par voie intramusculaire et intraveineuse 200.000 unités de pénicilline.

L'état s'améliore. Le souffle mitro-aortique que l'on percevait au début disparaît.

Le pronostic, d'abord très sombre, devient des meilleurs, la malade ayant reçu 3.200.000 unités.

Discussion. — Est-ce le traitement médical ou l'intervention chirurgicale qui a sauvé la malade ?

Il nous semble bien que la pénicilline eût été inefficace à enrayer l'infection. Les germes, sans résection de la veine cave, auraient disséminé dans tout l'organisme. Le traitement anti-infectieux n'a pu qu'améliorer l'opération.

Observation VII.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

L... (Lucienne), 24 ans.

Entre dans le service le 18 mai 1945 pour infection puerpérale.

Accouchement à terme le 9 mai. Suites de couches normales.

Le 13 mai, la température monte à 38°7. Le pouls est à 110. L'état général semble bon.

Le 16 mai, après une atténuation nette de la fièvre, la température reprend et se maintient jusqu'au 18 mai à 39°, le pouls étant à 140.

Dès l'arrivée de la malade, salle 7, on instaure un traitement pénicillé, 80.000 unités en vingt-quatre heures.

Le 19 mai, la température est à 37°, le pouls à 120. L'état général semble excellent. Les urines sont normales.

Le 20 mai, c'est-à-dire huit jours après le début des signes d'infection, après injection totale de 250.000 unités de médicament, la malade éprouve une gêne dans sa jambe gauche, qui lui paraît pesante. On constate un léger œdème malléolaire. La phlegmatia est évidente. La malade est immobilisée dans une gouttière, le traitement pénicillé est continué, mais à dose faible, puis interrompu vers le dixième jour de la phlébite. Celle-ci suit son cours normal. L'immobilisation a duré vingt-cinq jours.

Observation VIII.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

P... (Yvonne), 26 ans, cultivatrice.

Grossesse normale. Accouchement le 13 juin 1945 après trois jours de travail. Application de forceps. Déchirure du périnée.

Trois jours après son accouchement, la température est à 38°; le lendemain, à 39°5. L'état général est assez mauvais. Plusieurs frissons, surtout nocturnes; de la céphalée, de l'insomnie.

Un abcès de fixation devient volumineux après réchauffement par réinjection d'essence de térébenthine.

La température monte à 40°, les frissons continuent, l'élimination urinaire est défectueuse.

Devant ce tableau d'infection profonde, on préconise le traitement pénicillé.

Les quatre premiers jours, les 4, 5, 6 et 7 juillet, la malade reçoit quotidiennement 120.000 unités.

Le 7 juillet, soit vingt jours après le début de l'élévation thermique, apparaît une phlébite au membre inférieur gauche.

On poursuit le traitement anti-infectieux jusqu'au 5 août.

La malade a reçu en tout 2.420.0000 unités.

Malgré cette dose, l'évolution de la phlébite n'a pas semblé modifiée, la malade commençant à marcher le vingt-huitième jour.

Observation IX.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

D... (Renée), 34 ans, sans profession.

Envoyée dans le service pour état fébrile, rebelle aux sulfamides, ayant succédé à un accouchement.

Le 10 décembre, accouchement normal à domicile.

Les 11 et 12, la température monte à 38°.

Le 12, hémorragie abondante, suivie d'une syncope.

Les hémorragies se répètent les jours suivants.

La température se maintient aux environs de 40°. Chaque jour,

la malade présente un ou deux frissons violents, sans accuser de douleurs ni de signes péritonéaux.

Le 17, devant l'état infectieux, aggravé par une importante anémie, un curetage en clinique est pratiqué : on ramène un gros champignon placentaire.

En même temps, le traitement sulfamidé est poursuivi.

La température baisse et se maintient à la normale pendant deux jours. L'état général est assez bon.

Brusquement, les frissons reprennent, la température s'élève.

On ne note aucun point de côté, aucune dyspnée, ni de crachats hémoptoïques. L'état général est défectueux. La malade, très fébrile, délire.

Devant l'inefficacité des sulfamides, on prescrit un traitement par la pénicilline.

La malade entre salle 7 le 23 décembre au soir. Sa température est à 41°; son pouls à 150.

A l'examen, on ne relève aucun signe somatique important. On n'a pas fait d'hémoculture.

On administre par voie intramusculaire, toutes les trois heures, 20.000 unités, soit 160.0000 en vingt-quatre heures.

Le 26, la température baisse à 38°. La malade est calme, sans dyspnée ni frissons.

Le 28, l'état général s'améliore et se maintient ainsi jusqu'au 31 décembre.

Le 1er janvier, une phlébite apparaît au membre inférieur gauche.

Temps de saignement, six minutes.

Temps de coagulation, cinq minutes.

Le 7 janvier, la température se maintient aux environs de 37°.

La malade reste alitée, son membre dans une gouttière, jusqu'au 18 février.

Observation X.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

Mme P... (Marguerite), 25 ans.

Secondipare. Accouche normalement le 26 janvier 1945.

Le 30 janvier, la malade perd quelques caillots. Le pouls s'accélère.

Sous anesthésie au chloroforme, on pratique un curage qui ramène un cotylédon entier.

Malgré la sulfamidothérapie, la température demeure oscillante, élevée. Le pouls est rapide; les frissons nombreux, surtout nocturnes.

Un abcès de fixation pratiqué le 8 février ne « prend » pas.

Le 10 février, la malade entre dans le service, où elle reçoit, dès son arrivée, à 18 heures, 10.000 unités de pénicilline diluées dans 4 cm³ de sérum par voie intraveineuse.

En outre, 10.000 unités intramusculaires toutes les trois heures.

Le 11 février, la température baisse brusquement. Le pouls revient à 80.

Le 14 février, l'abcès de fixation, pratiqué le 8, se réchauffe brusquement.

Le 15 février, on interrompt le traitement pénicillé.

Le 19 février, œdème malléolaire du côté gauche.

Le 20 février, on immobilise cette jambe, craignant une phlébite. On fait 50.000 unités de pénicilline dans la journée, ce qui n'empêche pas la phlegmatia de se constituer le 22 février.

Il ne semble pas que la courbe de température et celle du pouls se soient trouvées modifiées malgré cette complicatoin veineuse.

La malade quitte le service après une immobilisation de trente-trois jours, ayant reçu en tout 470.000 unités de pénicilline.

Observation XI.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

R..., 33 ans. Employé de la S. N. C. F.

Entre dans le service le 6 octobre 1945 pour septicémie.

Le 1er octobre, le malade s'est piqué le doigt, qui, le lendemain, est devenu gros et douloureux. L'état général est touché : la fièvre monte à 40°; des frissons apparaissent; les articulations sont douloureuses.

Le 12 octobre, malgré un traitement local (pansements antiseptiques) et général (sulfamides), l'état du malade ne s'améliore pas.

Une hémoculture est pratiquée le 12 octobre et révèle la présence de streptocoques hémolytiques.

Le traitement pénicillé est instauré : 80.000 unités par jour, à raison de 10.000 unités toutes les trois heures par voie intraveineuse.

Le 21, le malade — qui à ce jour a reçu 640.000 unités — se plaint de son membre inférieur droit.

La température passe de 37°5 à 37°9, puis à 40°.

Le pouls suit une ascension analogue.

Le 27, la température redevient normale.

La jambe droite, sans paraître augmentée de volume, reste douloureuse au niveau du mollet. Pensant toujours à une phlébite, le malade est traité comme tel et laissera sa jambe dans une gouttière plus de vingt-cinq jours.

Il sort guéri le 24 novembre 1945, après avoir reçu 1.760.000 unités de pénicilline.

Observation XII.

(Service de M. le Professeur Dupérié.)

G... (Léandre), 18 ans, forgeron-mécanicien.

Le 5 juin, le malade présente un furoncle de la lèvre inférieure.

Malgré un traitement sulfamidé, l'infection s'étend localement à toute la joue droite, qui devient violacée.

Le 11 juin, le malade est hospitalisé à l'Hôpital Saint-André. Il est fatigué, souffre de sa face et accuse une douleur thoracique légère. Son hémiface est boursouflée, sa lèvre inférieure énorme.

Dès son arrivée, on pratique une infiltration locale avec 20.000 unités de pénicilline et 10 cm³ de novocaïne à 1 %. Un traitement pénicillé général est en outre instauré.

Le 12 juin, on note une amélioration certaine. Le même traitement est continué. Cependant, la température reste à 39°; le pouls à 120.

Le 14 juin, le traitement local est interrompu.

Le lendemain, la fièvre baisse. Le délire des jours précédents s'amoindrit.

C'est alors que l'examen révèle une complication pulmonaire caractérisée par une douleur thoracique, un souffle tubaire, sous-mamelonnaire, des râles crépitants.

Le 16 juin, l'état général s'améliore. Les bourbillons de la masse anthracoïde s'éliminent. L'œdème de la lèvre inférieure s'amoindrit.

Jusqu'au 29 juin, l'état général s'améliore.

On baisse l'administration de pénicilline à 5.000 unités toutes les trois heures, puis on les interrompt le 30 juin.

Le 2 juillet, le malade souffre du mollet.

Un œdème blanc s'installe à la jambe droite, signant une phlébite. On place le membre dans une gouttière.

Les temps de coagulation et de saignement sont normaux.

La phlébite va suivre une évolution normale. La staphylococcie guérit

Le malade, qui avait commencé à marcher le 8 août, quittera le service le 14 août.

Remarques. — La phlébite apparaît près de deux mois après le début de l'infection.

Cette infection est de nature staphylococcique. Or, il est rare que le staphylocoque atteigne la paroi veineuse, plus sensible au streptocoque.

Le malade avait reçu 1.640.000 unités de pénicilline lorsque la complication veineuse est apparue, tandis que l'état général paraissait satisfaisant.

La phlébite a été banale et n'a pas fait de complications emboliques.

Observation XIII.

(Service de M. le Professeur Garipuy, de Toulouse.)

D... (Geneviève), 25 ans.

Entre le 6 novembre 1945 pour septicémie puerpérale. Primipare.

Première grossesse normale. Accouchement le 29 novembre 1943. Présentation du sommet. Application de forceps. Enfant normal.

Le 30 novembre, température à 38°. Etat infectieux qui se maintient pendant la journée et le lendemain. Le traitement sulfamidé n'apporte pas d'amélioration.

Le 5 décembre, température à 39°. Frissons. Dyspnée. La malade entre à la clinique.

Nous sommes en présence d'une malade gravement infectée. Son pouls est à 140. La fièvre élevée, à 40°. Sa tension est de 11 pour la maxima, 4,5 pour la minima. On note une dyspnée intense, de la pâleur, un peu d'obnubilation et quelques frissons.

Une hémoculture a été tentée, mais a échoué, par suite d'une coagulation du sang trop rapide dans le tube.

Une numération globulaire révèle une anémie : 2.500.000 globules rouges.

Le 6 décembre, le traitement pénicillé est commencé : 50.000 unités.

Le 7 décembre, 250.000 unités.

Le 8 décembre, 300.000 unités.

La température descend à 38°, le pouls à 140.

Le 9 décembre, une phlébite se déclare au membre inférieur droit.

On continue les injections de pénicilline.

Les 10 et 11 décembre, on administre 300.000 unités par jour.

Le 12, après une injection de 200.000 unités, la malade est prise d'une dyspnée intense. Un crachat rouillé est rejeté. L'auscultation découvre une obscurité marquée de la base pulmonaire droite.

Il y a eu ainsi un infarctus pulmonaire, qui entraine, le 13, un épanchement liquidien.

Les 13, 14 et 15 décembre, la malade a reçu 150.000 unités de pénicilline par jour, soit, depuis le début, 2.280.000 unités.

Les jours suivants, l'état général de la malade s'améliore. La phlébite s'atténue et la guérison permet l'exeat le 20 décembre 1945.

Observation XIV.

(Service de M. le Professeur Garipuy.)

D..., 36 ans.

Entrée le 17 juin 1945 à la clinique de La Grave.

Le 3 juin, manœuvres abortives : mise en place d'une sonde intra-utérine, tentative qui a occasionné, trois ou quatre jours après, l'apparition de frissons et de fièvre.

A son arrivée à la clinique, on fait absorber à la malade 12 grammes de thiazomide par vingt-quatre heures et pendant deux jours. On diminuera progressivement ces doses les jours suivants.

Sous l'effet de ces sulfamides, la température descend, et la malade revient chez elle.

Le 15 juin, elle est prise de frissons. La fièvre s'élève à 40° et se maintient le jour suivant. Le surlendemain, après consultation du docteur, on évacue l'utérus après césarienne vaginale, le col étant fermé et infranchissable.

L'intervention choque la malade, à qui l'on fait du sérum intraveineux.

L'état n'est guère amélioré; la fièvre élevée, le pouls rapide, les frissons fréquents, n'ont pas disparu.

On décide son transfert à la clinique pour pénicillothérapie.

Le 20 juin, elle reçoit 130.000 unités; le 21, 170.000; le 22, 140.000; le 23, 100.000.

Une hystérectomie avait été envisagée le 2. Elle fut différée. Cette prudence fut récompensée par une amélioration nette de l'état général, une chute sensible de la température.

Le 26 juin, on est surpris, alors que la température et le pouls étaient normaux, de voir apparaître une phlébite au membre inférieur gauche.

Les jours suivants s'écoulent normalement. La jambe immobilisée voit son œdème diminuer lentement, et, moins de quinze jours après, la guérison de la malade peut être assurée. Elle gardera le lit encore assez longtemps, jusqu'à ce que la jambe soit redevenue normale.

Observation XV.

(Service de M. le Professeur Garipuy.)

S... (Adeline), 37 ans, cultivatrice.

Après une cinquième grossesse normale — un accouchement sans manœuvre obstétricale — met au monde un enfant de 5 kg. 700, qui d'ailleurs mourra peu de temps après.

A la délivrance, la nouvelle accouchée a des pertes sanglantes Ces hémorragies continueront les jours suivants.

Le 18 novembre, la malade a des frissons. Sa température s'élève.

Le 19 au matin, elle est dans un état toxi-infectieux grave, ce qui nécessite son hospitalisation à La Grave, le lendemain :

Son pouls est à 110. Sa température à 39°5. Elle est pâle et abattue.

A l'examen génital, on découvre un col entrouvert, ce qui permet un curetage léger, ramenant quelques caillots et des débris de placenta.

On lave au mercurochrome et on saupoudre l'utérus de Dagénan.

Sans plus attendre, on entreprend un traitement pénicillé.

Dans les journées des 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 et 28 décembre, la malade recevra en tout 920.000 unités.

Le 28 décembre, une phlébite apparaît au membre inférieur droit, alors que l'état général de la malade était des plus satisfaisants.

Cette observation a été prise la malade étant encore en traitement. On nous a assuré que le pronostic était des plus favorables.

Ces trois observations, prises dans le même service, nous montrent trois malades analogues. L'évolution de leurs affections est superposable. Nous avons affaire à trois accouchées prises, après leur délivrance, de frissons, de sueurs. La température monte, présente de grandes oscillations. Nous pouvons considérer ces malades comme des septicémiques.

Les sulfamidés sont impuissantes à les guérir. Le traitement pénicillé apporte, par contre, une amélioration nette. La température, le pouls, se rapprochent de la normale. Or, alors que rien ne le laissait supposer — cette remarque se trouve exprimée dans les trois observations prises par l'externe du service — une phlébite apparaît au membre inférieur. Dans les trois cas, la malade avait reçu environ 600.000 unités.

Pourquoi cette phlébite ? Ne pouvait-on pas la prévoir ? Les manœuvres physiques, chirurgicales, sur le petit bassin

de ces trois femmes sont réduites au minimum ou nulles. N'aurait-on pas pu deviner une phlébite, si la température, au lieu d'être prise matin et soir, avait été mesurée bien plus souvent dans la journée, par exemple toutes les trois heures ?

En outre, dans ces trois observations, la phlébite paraît être une complication n'apportant pas une aggravation considérable à l'état général de la malade. Celle-ci aurait bien pu guérir sans ce mal supplémentaire.

Enfin, la phlébite déclarée, malgré la poursuite du traitement pénicillé, suit une évolution banale. L'immobilisation a été aussi longue que dans les cas de phlegmatia non soignée par la pénicilline.

COMMENTAIRES PATHOGENIQUES

Les diverses observations que nous venons de rapporter nous permettent de voir :

d'une part, l'existence;

d'autre part, l'augmentation de fréquence des phlébites au cours d'infections graves diverses, principalement dans les cas de septicémies.

Certes, les complications phlébitiques chez les malades atteintes de « fièvre puerpérale » ne sont pas une nouveauté clinique. Tous les ouvrages d'obstétrique signalent le fait. Les services de médecine générale ont eu, eux aussi, des malades qui ont présenté une phlébite après une septicémie. Nous citerons par exemple les cas de deux jeunes gens de 13 et 11 ans qui, après avoir fait une septicémie confirmée, ont eu une phlébite au niveau du bras — et ont, d'ailleurs, guéri ultérieurement (article du Docteur Nobécourt dans la *Gazette des hôpitaux* du mois d'avril 1941).

Mais si le « streptocoque a de tout temps aimé la veine », ce qui nous paraît intéressant à signaler, c'est l'augmentation actuelle du taux des phlébites au cours du traitement pénicillé pour infections graves.

Si cette constatation nous semble certaine, plus difficile nous sera d'en expliquer l'origine. Pour cela, nous devons examiner quel peut être le rôle du médicament dans la pathogénie des phlébites. Force nous est de retracer brièvement cette pathogénie.

La phlébite est, par définition, l'inflammation de la veine. Cet incident serait peu grave s'il ne se produisait en même

temps une coagulation sanguine intravasculaire : la thrombose. Quel est, de ces deux phénomènes, le premier à apparaître ? Pour Cruveilhier (1834), l'inflammation de l'endothélium est le fait primordial; la thrombose, la conséquence. Malgré l'opposition de Virschow à cette théorie, nous nous rangeons à l'avis du premier auteur; avec Ebert et Schimelbrüch, nous pourrons dire que, pour qu'il y ait phlébite, il faut une lésion de l'appareil vasculaire — notion confirmée par la clinique et les recherches expérimentales.

A ce facteur — semble-t-il fondamental — nous devons ajouter le rôle secondaire de divers agents, tels les globules blancs, les plaquettes sanguines, la fluidité diminuée du sang et un certain nombre d'éléments, ferments ou diastases, qui contribuent à la coagulation sanguine.

Dans ce complexe, quel est le rôle de la pénicilline ? Le médicament agit-il directement sur la veine ou comme modificateur sanguin ?

Pénicilline et paroi veineuse.

Nous avons pu voir nous-même dans le service l'irritation provoquée par le médicament injecté longtemps dans le même vaisseau. Un léger placard de périphlébite peut apparaître. Les auteurs américains signalent d'ailleurs le fait dans leurs ouvrages et donnent certains conseils afin d'éviter ce léger incident : il faut changer souvent l'aiguille de place, ne pas la laisser plus de vingt-quatre heures dans la même veine, employer des solutions plus étendues, des produits très purifiés (Hervel, Bromfield).

Mais ces réactions locales, au point même de l'infection, peuvent-elles expliquer une phlébite à distance, au membre inférieur par exemple ? Ceci semble peu probable. En outre, tout le médicament n'est pas administré par la voie veineuse, réservée de préférence aux cas graves, d'urgence, mais aussi et surtout par voie intramusculaire, technique

plus facile et moins importune pour le malade lorsque les injections sont fréquemment répétées.

La pénicilline ne semble donc pas avoir une action néfaste sur la veine, susceptible d'expliquer la phlébite.

Pénicilline et coagulation sanguine.

Nous nous sommes livré à diverses recherches de laboratoire, nous proposant d'étudier les variations des constantes sanguines au cours de traitement pénicillé. Des prises de sang ont été faites à diverses périodes de l'infection, chez le même malade par exemple, ayant au préalable fait une analyse complète de son sang avant le début de toute thérapeutique.

Malgré le petit nombre d'échantillons étudiés, nous pouvons dire que les divers facteurs agissant dans la coagulation ne sont nullement modifiés. Les plaquettes sanguines, les globules blancs, sont dans une proportion ordinaire. De même, le taux de prothrombine — dosage délicat — ne nous paraît pas anormal.

En outre, les temps de sédimentation et de coagulation semblent inchangés — même chez des malades ayant reçu de très fortes quantités de pénicilline. Faut-il voir dans l'élimination rapide de ce produit l'explication de la non-modification sanguine ?

Conclusion.

Nous sommes incapable de dire quel est le rôle de la pénicilline dans la formation des phlébites. Mais ce produit, dont nous ne pouvons prétendre connaître toutes les qualités, agit-il directement ou n'est-il pas à son tour un agent favorisant, indirect, ayant une place dans la pathogénie déjà complexe des phlébites ?

Sulfamides et pénicilline.

Un fait semble ici devoir être signalé : c'est la remarque faite par les cliniciens, il y a quelques années, au sujet des médicaments sulfamidés. Une analogie profonde dans les actions de ces deux produits chimiques — entre l'ancien et le nouveau — est frappante.

Comme pour la pénicilline, divers auteurs ont montré l'augmentation du nombre des phlébites depuis l'instauration systématique de la sulfamidothérapie au début des manifestations de la fièvre puerpérale. C'est le Docteur Lacomme qui, dans divers articles parus dans la *Revue de gynécologie et d'obstétrique de Paris*, a insisté sur ce désavantage des sulfamides : « Dans notre travail de 1936, rapporte l'auteur, nous avions mentionné l'augmentation paradoxale du nombre des phlébites. Nous en comptons maintenant 84 au lieu de 65 pour 10.000 femmes hospitalisées, septicémiques. Cette différence semble s'accuser chaque année... Ainsi, dans la maternité, où aucun essai de prévention n'a eu lieu, les complications veineuses ont été dans une proportion très voisine de celle de la Clinique Baudelocque — de 5,2 ‰. Dans les services où les malades sont soumis à l'action sulfamidée, le taux est de 7,10 ‰. »

Mais, cette augmentation se dessinait avant même la sulfamidothérapie. Elle n'a fait que s'accroître avec elle. La production des phlébites n'est donc pas la conséquence obligatoire de ce traitement nouveau. L'accumulation des phlébites à certaines périodes est un phénomène ordinaire et bien connu. Cette même idée se trouve dans plusieurs ouvrages étrangers : ceux de Hœplin (Bâle), de Ake Nehelblarl (Stockholm) et des Vignes, par exemple.

Mais alors, ne sommes-nous pas dans la même situation que ceux qui, au lieu d'employer la pénicilline, utilisaient les sulfamides ?

En fait, nous pouvons dire : depuis 1931, le nombre des

phlébites, au cours des septicémies, a progressivement augmenté; avec la sulfamidothérapie, la courbe ascendante a marqué un palier important. La pénicillothérapie lui en fait gravir un second.

Un tel graphique ne pourrait paraître que l'illustration d'une statistique banale; en fait il soulève divers problèmes. Nous allons examiner ceux qui ont retenu notre attention.

Temps d'apparition des phlébites. — Généralités.

L'infection est de plus en plus jugulée. Le génie épidémique semble moins féroce, le microbe moins virulent. Le médicament est avant tout anti-infectieux, bactériostatique. Mais alors, quel rôle attribuer à l'élément infectieux dans la formation de la phlébite ? La pathogénie classiquement admise se trouve-t-elle, de là, ébranlée ? Ducuing à Toulouse, Leriche à Paris, avaient déjà depuis quelque temps repris les idées anciennes : « il faut en rabattre du rôle exclusif de l'infection dans la production des phlébites ». Mais laissons là la polémique sur un sujet discuté et obscur. Ce qui nous choque, en tant que clinicien, c'est de voir qu'un phénomène rapporté à l'infection devient de plus en plus fréquent alors que les causes infectieuses se réduisent.

Phlébite et pronostic de l'infection septicémique.

Depuis longtemps on avait remarqué que l'apparition de la phlébite chez un grand infecté était une complication heureuse, permettant de rassurer le malade. La jeune accouchée, atteinte de fièvre puerpérale et faisant une phlébite à sa jambe, pouvait croire, dans un avenir plus ou moins lointain, et très souvent, à sa guérison. Nous avons cherché, dans le service de M. le Professeur Rivière, les femmes qui, hospitalisées de 1927 à 1941, ont été soignées pour septicémie :

18 sont mortes dans des délais très brefs (deux ou trois jours environ), sans avoir fait de complications veineuses. Une seule malade a survécu. Notons que, chez cette privilégiée, un abcès de fixation, pratiqué au cours de l'infection générale, a « pris », alors que chez les accouchées qui ont succombé, plusieurs, malgré la même pratique, n'ont pas fait d'abcès. Est-ce là une coïncidence ?

Phlébite et abcès de fixation.

Il nous semble intéressant de rapprocher ces deux faits, qui, tous deux, dans un grand nombre de cas, permettent de prévoir une amélioration du pronostic.

La pratique de l'abcès de fixation est un petit moyen facile qui, quoique un peu spectaculaire, a cependant une certaine valeur thérapeutique permettant, en outre, de rassurer souvent le malade. Cette collection purulente paraît devoir localiser l'infection à un point défini. On l'obtient en pratiquant une injection d'essence de térébenthine sous la peau, provoquant une réaction inflammatoire locale due au produit irritant. Il y aurait un appel des microbes au point même de cette atteinte tissulaire voulue.

La phlébite ne serait-elle pas, elle non plus, le témoignage de cette localisation de l'infection générale ? Cette complication semble être analogue à la précédente. Phlébite et abcès de fixation ne seraient, dès lors, qu'une « *infection de sortie* ».

Date d'apparition de la phlébite.

La phlébite ne se voit que tardivement, très souvent au déclin de l'infection générale. Ceci est particulièrement visible dans les trois observations recueillies dans le service de M. le Professeur Garipuy : rien, dans l'état général des malades, n'aurait laissé deviner cette complication. Elle a sur-

pris la malade aussi bien que le clinicien. La date tardive, alors que les signes ne le laissaient prévoir, est digne de retenir notre attention. Il ne semble pas toutefois que la quantité de pénicilline règle le moment de l'atteinte veineuse; le médicament s'élimine trop rapidement. Disons seulement que les quelques malades examinés avaient reçu environ 500.000 à 800.000 unités. Peut-être eût-il fallu, pour prévoir la complication veineuse, prendre plusieurs fois par jour la température de la malade, et son pouls, non pas dans les premières heures, mais à partir du huitième ou dixième jour, alors que les signes subjectifs et objectifs généraux s'améliorent. Il faut, en effet, attendre environ une semaine, quelquefois deux ou trois, pour voir la jambe devenir œdématiée, entendre la malade se plainde de son membre. Mais n'est-ce pas ce délai lui-même qui est cause de la modification des statistiques actuelles ?

Alors que, il y a quelques années, nous étions impuissants à arrêter le mal, qu'une femme, entrant pour septicémie, mourait en deux ou trois jours dans une forte proportion — les listes les plus optimistes portent 70 % environ — aujourd'hui la même femme, soit par une diminution de virulence du germe, soit par suite de nos progrès thérapeutiques, voit souvent son mal se prolonger. La date autrefois fatale est dépassée; la température se maintient élevée et oscillante une semaine ou deux. C'est alors que la malade « a le temps de faire sa phlébite ». Il y a une vingtaine d'années, la mort était la dernière — et non la moindre — complication. Qui pourrait, dès lors, dire que telle femme, emportée par une septicémie en quarante-huit heures, n'aurait pas eu une phlébite si nous avions eu le pouvoir de prolonger quelque temps son mal ?

Ainsi, il nous semble, d'après notre expérience personnelle, que le facteur important dans l'apparition de la phlébite soit le temps. Gagnons du temps, nous aurons des chances de voir une phlébite chez notre malade.

Evolution de la phlébite constituée.

Il nous paraît que l'évolution de la phlébite constituée au décours d'une septicémie soit analogue à celle d'une phlébite ordinaire. Les malades que nous avons pu suivre dans le service du Professeur Dupérié ont dû observer une immobilisation normale et classique dans une gouttière ouatée, environ vingt et un jours, après cessation de toute modification thermique. La date du lever, recherchée par exemple par la méthode d'Aldriche et Mac Clur, est donc voisine de celle des anciennes accouchées phlébitiques, puisque dans les observations VI, VII, VIII, IX, les malades ont remarché après vingt-cinq, trente et trente-trois jours.

Les complications phlébitiques.

D'après le Docteur Lacomme, les manifestations infectieuses locales, restées banales, contrastent avec les complications emboliques qui, elles non plus, n'ont pas été modifiées et sont toujours aussi graves. Par contre, pour le Docteur Lorier, si ces embolies sont fréquentes, elles sont devenues bénignes.

Quel est, au sujet de la pénicilline, notre avis ?

Il nous semble que ce médicament n'empêche pas la formation du caillot friable, embolique, et que, de plus, il est *impuissant à le stériliser*. Le thrombus constitué émet des particules septiques, disséminant, grâce au sang, l'infection. Faut-il voir là l'impossibilité dans laquelle nous nous trouvons de concentrer davantage le produit chimique dans le sang ? Les sulfamines, à un taux plus élevé dans le sang, présentaient la même impuissance. La voie intraveineuse, utilisée dans la pénicillothérapie d'urgence, ne diminue pas la fréquence des complications septiques. Ainsi, dans l'observation V, le caillot, cultivé, a poussé. Le microbe causal de

la septicémie a pu être mis en évidence. Cette recherche, bien qu'unique, nous paraît concluante et pourra dicter notre conduite.

Déductions thérapeutiques.

Que devrons-nous donc faire en présence d'une phlébite constituée ?

Deux cas se présentent :

— ou la phlébite est le dernier accident infectieux;
— ou la phlébite est une source de dissémination de l'infection.

Dans le premier cas, nous agirons comme en présence d'une phlébite banale. La pénicilline ne pourra activer la guérison et abréger l'immobilisation.

Dans le second, l'intervention chirurgicale nous paraît devoir être conseillée. Ainsi, si les malades des observations IV, V, VI, n'avaient eu leurs veines cave, jugulaire ou utérine ligaturées ou sectionnées, nous sommes en droit de croire à une issue fatale. Contrairement, semble-t-il, à ce que prétend Hobbe, la pénicilline ne peut stériliser le sang ni le thrombus. Aussi, devons-nous, le plus rapidement possible, isoler le foyer infectieux. Ceci est surtout utile dans les cas fréquents de thrombo-phlébites du sinus latéral. Certes, une association pénicilline suivie d'intervention chirurgicale est sage, puisque nous employons tous les moyens qui sont actuellement à notre disposition pour lutter contre l'infection. Cette union ne peut, dès lors, que devenir la pratique courante dans les services d'oto-rhino-laryngologie.

CONCLUSIONS

Les quelques observations que nous avons réunies dans cette étude peuvent, à première vue, nous paraître surprenantes, puisqu'elles nous incitent à croire que le nouveau médicament est la cause directe de troubles vasculaires graves, des phlébites.

Mais téméraire serait, semble-t-il, une généralisation à partir de quelques cas observés dans un service de médecine générale où la rareté du médicament explique la centralisation et le rapprochement de malades tant chirurgicaux qu'obstétricaux.

Nous remarquons un fait, nous signalons une tendance. Nous ne pouvons, à ce jour, établir une loi.

Nous laissons à d'autres — surtout aux accoucheurs, puisque le sujet que nous présentons les intéresse principalement et que les phlébites sont bien plus fréquentes dans leur service que dans le nôtre — le soin de vérifier ce que nous avançons.

Le nombre de septicémies traitées par la pénicilline et celui des phlébites seront dans quelques années devenus sans doute suffisamment importants pour pouvoir établir une courbe de comparaison semblable à celle tracée par le Docteur Lacomme avec les cas soumis à la sulfamidothérapie. Il nous est impossible de le faire actuellement sur le peu de malades que nous présentons.

La difficulté, à ce jour, réside dans le fait qu'un produit très actif sur le microbe ne puisse empêcher, mais au contraire semble favoriser, un processus que la croyance commune attribue à l'infection. Faut-il donc, comme le dit le Professeur Ducuing, « en rabattre du rôle excessif de l'infection dans la pathogénie des phlébites » ? Notre étude semblerait le laisser croire.

Mais si nous n'avons eu l'ambition d'apporter une modification vraiment originale dans cette pathogénie déjà confuse et délicate des phlébites, quelques notions pratiques paraissent toutefois dignes de retenir notre attention.

1° La pénicilline — pas plus que les sulfamides — ne provoque de phlébites.

2° La pénicilline en favorise l'apparition en donnant à l'infection générale une évolution plus longue : la phlébite « a le temps » de se produire.

3° La phlébite se manifeste tardivement, vers le quinzième jour.

4° La phlébite, une fois constituée, est une phlébite banale. Son évolution, ses complications, son traitement, ne diffèrent nullement de ce qu'ils étaient.

5° Lorsque l'infection générale paraît découler d'un foyer de suppuration intravasculaire, la pénicilline — n'arrivant pas à stériliser cette source microbienne — ne peut juguler la septicémie. L'intervention chirurgicale s'impose. L'administration du médicament avant et après la ligature de la veine ne pourra qu'améliorer le pronostic d'une affection où l'état septicémique est tout, où la phlébite n'est qu'une complication — le plus souvent bénigne par elle-même — traduisant la localisation d'une infection en voie d'amélioration.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 19 mars 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

L'impossibilité dans laquelle nous avons été de nous documenter directement à l'étranger nous a contraint à ne consulter, sur la pénicilline et ses applications thérapeutiques, que les rares articles parus dans les périodiques français et les thèses depuis deux ans environ.

Berrod (J.). — La pénicilline. Ses indications. Ses résultats en thérapeutique. Thèse Paris, 1945.

Courtel. — Test d'Aldrich et de Mac Clur dans les phlébites puerpérales. Thèse Bordeaux, 1932.

Corcos (A.), Dana, Cohen et Mme Sérapino. — Septicémies à staphylocoques à forme prolongée. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1er juill. 1945.

Deboos. — Traitement des septicémies à staphylocoques par la pénicilline. Thèse Paris, 1945.

Digonnet. — Essai de prophylaxie des infections puerpérales par la méthode chimiothérapique. *Semaine des hôpitaux de Paris*, 15 avril 1939.

Douzelot et Duprut. — Septicémie à staphylocoques traitée par la pénicilline. Soc. méd. des hôp. de Paris, 17 févr. 1945.

Dupérié, Darmaillacq et Vincendeau. — Infection veineuse *post abortum*. Phlébite suppurée utéro-ovarienne. Pénicilline et traitement chirurgical. Guérison. Société de chirurgie de Bordeaux, 13 avril 1945.

Guillot. — Plaquettes sanguines et phlébite. Thèse Bordeaux, 1934.

Joannès. — La pénicilline et ses applications en O.-R.-L. Thèse Paris, 1945.

Lachet. — Test d'Aldrich et Mac Clur aux différents stades des phlébites chirurgicales et obstétricales. Thèse Toulouse, 1936.

Loygnes. — Septicémies à staphylocoques traitées par la pénicilline et guéries. Société médicale des hôpitaux de Paris, 20 avril 1945.

Malet. — Essai de prophylaxie des infections puerpérales. Thèse Paris, 1937.

Martin, Sureau, Vittoz. — Septicémie à streptocoque hémolytique guérie par la pénicilline. Soc. méd. des hôp. de Paris, 8 janvier 1945.

Martin, Nitti, Sureau, Berrod. — La pénicilline et ses applications. Soc. méd. des hôp. de Paris, 28 oct. 1944.

Picard, Poquiey, Horeau et Kerneis. — Septicémie pneumococcique post-pneumonique guérie par la pénicilline et la sulfaméthyldiazine. Soc. méd. des hôp. de Paris, 20 avril 1945.

Renard. — Contribution à l'étude des phlébites puerpérales par section physiologique du sympathique lombaire. Thèse Paris, 1932.

Renaultet (Lévy). — Septicémie à localisation veineuse. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1912.

Ribollet. — Septicémie à streptocoque et phlébites. Académie de médecine de Paris, 6 déc. 1932.

Vechsler. — Contribution à l'étude des ligatures veineuses dans les phlébites utéro-pelviennes suppurées. Paris, 1935.

Vincendeau. — Thérapeutique par la pénicilline. Thèse Bordeaux, 1945.

Widal. — Pathogénie des phlébites. Thèse Paris, 1889.

Articles parus dans la *Gazette des hôpitaux*, séances des 9 mars 1937; 7 juillet 1937, et 12 avril 1941.

Articles parus dans le *Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, séances de : février, mai, juillet 1936; juin 1937, janvier 1938, juin 1943.

Dépôt légal effectué en 1946 (1er trimestre).

23841. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.